

**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

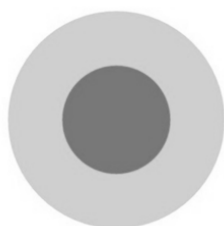
ORTODONTIA E FARMACOLOGIA – INTERAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Helena de Fátima Martins Lopes Gonçalves

Orientador: Mestre Saúl Matos Castro

Coorientador: Mestre Eugénio Joaquim Pereira Martins

Porto 2013



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA**
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**ORTODONTIA E FARMACOLOGIA – INTERAÇÃO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Helena de Fátima Martins Lopes Gonçalves

Orientador: Mestre Saúl Matos Castro

Coorientador: Mestre Eugénio Joaquim Pereira Martins

Porto 2013

Autora:

Helena de Fátima Martins Lopes Gonçalves

Aluna do Mestrado Integrado de Medicina Dentária na Faculdade de Medicina Dentária
da Universidade do Porto

Rua de Cartomil, n° 625
4795-283 – Roriz – Santo Tirso

helenahfmlg@hotmail.com
mimd08047@fmd.up.pt

Orientador:

Saúl Matos Castro

Mestre em Ortodontia pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
Assistente Convidado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Coorientador:

Eugénio Joaquim Pereira Martins

Mestre em Ortodontia pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
Assistente Convidado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Agradecimentos

Ao Mestre Saúl Matos Castro, orientador deste artigo de revisão, pelo incentivo e encorajamento ao longo deste trabalho, pela revisão de todo o texto e pelo importante conhecimento que me transmitiu como docente.

Ao Mestre Eugénio Martins pela coorientação e por todo o conhecimento que me transmitiu como docente.

A todos os docentes e colaboradores desta faculdade pelo contributo para a minha formação como médica dentista.

À Susana Cerqueira pelo incentivo na escolha do tema, pela orientação informática, por aturar o meu mau-humor, por me ouvir reclamar com tudo e com todos, pelo apoio quando o desânimo era a palavra de ordem, pelo companheirismo ao longo destes 5 anos, em especial na clínica, por tornar a sua casa a minha segunda casa, basicamente pelo apoio e amizade incondicional.

Às meninas, por serem a minha estrela guia, por todo o apoio e incentivo, por todos os bons momentos e pela paciência.

À Ana Sampaio, por todas as horas que me ouviu dizer que não seria capaz e me apoiou, essencialmente por ser a melhor amiga que alguém pode desejar.

Ao Dr. Miguel Meneses, por ser o melhor padrinho do mundo, por todo o apoio e por todos os bons conselhos ao longo do meu percurso académico.

Aos colegas de curso por todos os momentos que vivemos ao longo destes cinco inesquecíveis anos e por tudo o que me fizeram aprender.

Aos praxistas desta faculdade por me terem dado a oportunidade de viver estes anos de curso de forma inesquecível, por me terem ajudado a crescer como pessoa e como médica dentista e, principalmente, por me terem ensinado que não há impossíveis. E aos mais novos, em especial aos meus afilhados, pelo carinho ao longo deste percurso.

Ao Miguel e à Inês, pelos momentos de descontração e pelas refeições deliciosas ao longo destes anos.

E acima de tudo, aos melhores pais do mundo, pelo curso, pelos ensinamentos, pelo apoio e encorajamento, ao meu irmão por toda a ajuda e partilha e à minha irmã por todos os momentos aprendizagem e crescimento em conjunto.

Índice

Resumo	1
Introdução	3
Material e Métodos	6
Desenvolvimento	7
Fármacos que dificultam o tratamento ortodôntico	7
I. Imunossupressores	7
II. Anticonvulsivantes	8
III. Corticosteróides	9
Fármacos que atrasam o tratamento ortodôntico	10
I. Analgésicos	10
a. Anti-inflamatórios não esteroides	10
b. Ácido acetilsalicílico	11
c. Inibidores seletivos da COX-2	11
d. Paracetamol	12
II. Fluoretos	12
III. Bifosfonatos	13
IV. Estrogénio	14
V. Calcitonina	14
VI. Vitamina D e os seus metabolitos	15
VII. Medicamentos anticancerígenos	16
Fármacos que aceleram o tratamento ortodôntico	16
I. Hormonas tiroideas	16
II. Hormona da Paratiroide	17
III. Relaxina	17
IV. Prostaglandinas e análogos	18
Conclusão	19
Bibliografia	20

Tabelas

Tabela I: Influência dos fármacos no movimento ortodôntico

Abreviaturas

COX – Cicloxigenases

PGs – Prostaglandinas

PTH – Hormona da Paratiroide

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

LOX – Lipoxigenases

MMPs – Metaloproteinases de matriz

BPns – Bifosfonatos

IL – Interleucina

TNF – Fator de Necrose Tumoral

Resumo

Introdução: O tratamento ortodôntico é baseado no conhecimento que a aplicação de uma pressão prolongada sobre um dente provoca o seu movimento, à medida que ocorre remodelação óssea em redor do mesmo. A velocidade do mesmo depende da atividade de reabsorção e remodelação óssea. Assim, todas as alterações na remodelação óssea induzidas por fatores sistêmicos, doenças do metabolismo ósseo, idade ou uso de fármacos influenciam a taxa de movimentação dentária.

Objetivos: Com esta revisão bibliográfica pretende-se reunir as informações existentes na literatura acerca da influência dos diferentes fármacos no movimento ortodôntico, uma vez que estes podem alterar a velocidade do movimento ortodôntico.

Material e métodos: Foi pesquisada informação na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, diretamente na internet e, ainda, em revistas sobre Ortodontia. Foram incluídos artigos de investigação, de revisão bibliográfica e monografias, em Inglês, Português e Espanhol. Utilizaram-se as palavras “movimento ortodôntico” e “fármacos” como palavras-chave principais. Também se pesquisou utilizando o nome dos fármacos como palavras-chave. Escolheram-se artigos e livros publicados entre 1990 e o presente ano, tendo sido utilizados, no entanto, alguns artigos de anos anteriores por serem referenciados em outros artigos lidos.

Desenvolvimento: Vários fármacos estão associados ao universo ortodôntico, apresentando diferentes interações. Assim, os fármacos em estudo foram divididos em grupos, os que dificultam o tratamento, fármacos que atrasam o tratamento e fármacos que aceleram o tratamento ortodôntico.

Conclusões: Fármacos como os imunossuppressores, anticonvulsivantes e corticosteroides podem dificultar as diversas técnicas ortodônticas. Estão descritos fármacos que podem atrasar o tratamento ortodôntico, como é o caso dos anti-inflamatórios não esteroides, fluoretos, bifosfonatos, estrogénio, calcitonina e a vitamina D. Além destes, existe um grupo de fármacos que podem acelerar o movimento ortodôntico, entre os quais as hormonas tiroideas, a hormona da paratiroide, a relaxina e as prostaglandinas e análogos.

Palavras-chave: fármacos, movimento ortodôntico, anti-inflamatórios não esteroides, hormonas, prostaglandinas, relaxina, imunossuppressores, anticonvulsivantes, corticosteroides.

Abstract

Introduction: The orthodontic treatment is based on the knowledge which a prolonged pressure applied on a tooth will cause its movement, while the bone remodeling will occur around it. The rate of orthodontic tooth movement will be affected by the resorption and bone remodeling activity on the pressure side of the periodontal ligament. All the changes on the bone remodeling induced by systemic factors, metabolic bone diseases, age or the use of drugs affect tooth movement through involvement of the alveolar bone.

Objectives: With this bibliographic review is intended to gather the information in literature about the influence of the drugs on orthodontic treatment, due to changes in the rate of orthodontic tooth movement.

Material and methods: The information was researched in the library of the Faculty of Dental Medicine of Oporto, on the Internet and in orthodontics and dental journals. Were included experimental studies, literature reviews and monographs in English, Portuguese and Spanish. Were used the words “orthodontic movement” and “drugs” as main keywords, also were searched using the name of the drugs as keywords. Were selected articles and books published between 1990 and the present year, have been used, however, some articles from previous years because they were referenced in other articles read.

Development: Many drugs are associated to the orthodontic universe with different interactions. The drugs in the study were divided in groups, drugs that hinder orthodontic treatment, drugs that can delay orthodontic treatment and drugs that can accelerate orthodontic treatment.

Conclusion: Drugs like immunosuppressant, anticonvulsants and corticosteroids may difficult the orthodontic techniques. Some drugs like nonsteroidal anti-inflammatory drugs, fluoride, bisphosphonates, estrogen, calcitonin and vitamin D can delay the rate of orthodontic tooth movement. There are a group of drugs that may accelerate the orthodontic tooth movement, including the thyroid hormones, parathyroid hormone, relaxin, prostaglandins.

Keywords: drugs, orthodontic tooth movement, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hormones, prostaglandins, relaxin, immunosuppressant, anticonvulsants, corticosteroids.

Introdução

O tratamento ortodôntico é baseado no conhecimento de que a aplicação de uma pressão prolongada sobre um dente provoca o seu movimento, à medida que ocorre remodelação óssea em redor do mesmo. O dente movimenta-se através do osso juntamente com os tecidos de suporte. ^[1-5]

O movimento ortodôntico é, essencialmente, um fenómeno periodontal. As forças mecânicas exercidas sobre os dentes invocam uma resposta biológica a nível celular com o objetivo de restaurar o equilíbrio, através da remodelação dos tecidos de suporte. ^[2, 3, 6-9]

A fase inicial do tratamento ortodôntico envolve uma resposta inflamatória aguda, com vasodilatação periodontal. Os eventos biológicos envolvidos na movimentação dentária induzida alteram o nível de mediadores químicos presentes no local, sendo estes mediadores químicos responsáveis pela intercomunicação celular. ^[10-16]

No lado de pressão, há uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos com migração dos leucócitos a partir dos capilares e há síntese e libertação de mediadores químicos, entre os quais as citocinas e fatores de crescimento que vão promover a diferenciação das células mesenquimais em osteoclastos. ^[3, 11, 12, 17]

Quando uma célula entra em stress mecânico, ocorre uma maior entrada de cálcio extracelular para dentro da célula, pelos canais de cálcio das integrinas (proteínas que unem o meio extracelular com o interior das células, atravessando a membrana celular e estando ligadas ao citoplasma pelas proteínas do citoesqueleto). ^[11, 18]

O acúmulo de cálcio dentro da célula leva à ativação das enzimas fosfolipases que, consequentemente, quebram os fosfolípidos da membrana celular, originando o ácido araquidónico. Estas moléculas de ácido araquidónico sofrem a ação das enzimas cicloxigenases e lipoxigenases, existentes também no citoplasma, e originam prostaglandinas e leucotrienos, respetivamente. ^[11]

As cicloxigenases apresentam-se em duas isoenzimas diferentes, as cicloxigenases-1 (COX-1) e as cicloxigenases-2 (COX-2). A COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas (PGs) com ação fisiológica, como as PGs responsáveis pela proteção da mucosa gástrica e pela hemóstase vascular. A COX-2 sintetiza PGs envolvidas no processo inflamatório e dor. ^[19-24]

As PGs, particularmente as PGE_2 , estão envolvidas no processo inflamatório que ocorre durante o movimento ortodôntico. [19, 20, 25-27]

A libertação de mediadores químicos provoca o aumento da permeabilidade vascular e formação de exsudado e infiltrado inflamatório. A presença de infiltrado inflamatório provoca uma descida do pH do meio, tornando-o ácido, o que favorece a chegada e permanência de osteoclastos. Por outro lado, a presença de exsudado que é abundante em plasmina, ao interagir com os osteoblastos, induz a libertação de uma collagenase inativa presente no seu citoplasma. Esta terá uma ação simultânea e aditiva, promovendo a perda total do osteoide, deixando, assim, os cristais de hidroxiapatite expostos, o que também promove a quimiotaxia dos osteoclastos. [11, 18, 27]

No lado de tensão, há um aumento do espaço referente ao ligamento periodontal, observa-se uma distensão dos vasos sanguíneos, com consequente aumento da irrigação sanguínea, e há distensão dos feixes das fibras. Os mediadores químicos estimulam a replicação celular, com predomínio dos osteoblastos, iniciando-se, assim, deposição de tecido osteoide seguido da sua mineralização e a produção de fibras. Quando se forma uma nova camada de osso, alguns osteoblastos ficam retidos no osso, transformando-se em osteócitos e as fibras principais do ligamento periodontal são inseridas no osso neo-formado. [3, 17, 28]

As alterações do lado de pressão são mais lentas, apresentam degenerações localizadas e necrose, enquanto no lado de tensão as estruturas periodontais respondem dentro dos limites fisiológicos com intensificação do fenómeno formativo. [29]



Fig 1: Esquema ilustrativo dos períodos de movimentação dentária (adaptado de Cotrim-Ferreira) [10]

A velocidade do movimento dentário depende da atividade de reabsorção e remodelação óssea no lado de compressão do ligamento periodontal. Assim, todas as alterações na remodelação óssea induzidas por fatores sistêmicos, doenças do metabolismo ósseo, idade ou uso de fármacos influenciam a taxa de movimentação dentária por meio de envolvimento com o osso alveolar.^[12, 30-40]

Em 1959, Weinstein e Haack afirmaram que “embora o mecanismo de controle do movimento dentário seja basicamente biológico, este inicia-se por ação de uma força. Até que o movimento se consiga desencadear por ação farmacológica, o ortodontista estará sempre vinculado à mecânica”.^[6] Atualmente, sabemos que o ortodontista continua vinculado à mecânica, pois ainda não existem fármacos que por si só consigam realizar o movimento dentário, mas sabemos que estes são um dos fatores que influenciam a velocidade do movimento ortodôntico.

Material e Métodos

Para a realização desta monografia foi pesquisada informação na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e diretamente na internet utilizando a Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php?lang=en>), o Google Scholar (<http://scholar.google.pt/>) e a Biblioteca Virtual da Universidade do Porto (biblioteca.up.pt). Foi pesquisado, ainda em variadas revistas sobre Ortodontia como por exemplo a “Angle Orthodontics”, “American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics”, “Revista Dental Press Ortodontia e Ortopedia Facial”, “Revista Clínica de Ortodontia Dental Press”, “Orthodontics and Craniofacial Research”, “European Journal of Orthodontics”, entre outras, disponíveis na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e *online*.

A pesquisa foi realizada em Português, Inglês e Espanhol e foram incluídos artigos de investigação, de revisão bibliográfica e monografias.

Para realizar esta pesquisa foram utilizadas as palavras “movimento ortodôntico” e “fármacos”, como palavras-chave principais, depois foram também pesquisados artigos utilizando o nome dos fármacos como palavras-chave, ou seja, “imunossupressores”, “anticonvulsivantes”, “corticosteroides”, “anti-inflamatórios não-esteroides”, “inibidores seletivos da COX-2”, “paracetamol”, “fluoretos”, “bifosfonatos”, “estrogénio”, “calcitonina”, “vitamina D”, “medicamentos anticancerígenos”, “hormonas tiroideas”, “hormona da paratiroide”, “relaxina” e “prostaglandinas”. O nome dos fármacos foram utilizados como palavras-chave isoladamente e em associação com a expressão “movimento ortodôntico”.

Foram escolhidos artigos e livros publicados entre 1990 e o presente ano, tendo sido utilizados, no entanto, alguns artigos de anos anteriores por serem referenciados em outros artigos lidos.

Desenvolvimento

Durante a pesquisa bibliográfica, vários fármacos foram associados ao universo ortodôntico, com diferentes interações. A estruturação do presente capítulo consistiu em apresentar os vários fármacos em função do efeito no tratamento ortodôntico. Assim os fármacos foram divididos em grupo que dificulta o tratamento, grupo que atrasa o tratamento e grupo que acelera o tratamento ortodôntico.

Fármacos que dificultam o tratamento ortodôntico

I. Imunossupressores

Pacientes em terapia imunossupressora, como por exemplo pacientes que tenham sido sujeitos a um transplante, podem apresentar algumas dificuldades durante o tratamento ortodôntico. [4, 8]

Os imunossupressores afetam a síntese de citocinas e são inibidores da calcineurina-fosfatase. Os inibidores da calcineurina-fosfatase provocam a diminuição da massa óssea, sendo esta perda mais significativa durante os primeiros 6 meses de terapêutica e quando a terapia é mais agressiva. [16]

Os imunossupressores mais utilizados atualmente são os que afetam a síntese de citocinas, como por exemplo os glicocorticóides e a ciclosporina A. [16]

Os glicocorticóides influenciam a homeostasia mineral, com diminuição da absorção de cálcio a nível intestinal e aumento da sua excreção renal. Este balanço negativo de cálcio promove o aumento da síntese da hormona da paratiroide, consequentemente há um aumento da reabsorção óssea para manter o nível sérico de cálcio. [16, 39]

Clinicamente, concluiu-se que pacientes na fase inicial da terapia com glicocorticóides devem adiar o tratamento ortodôntico ou aumentar o tempo entre consultas, uma vez que a remodelação óssea é menor. Ao contrário, pacientes medicados a longo prazo devem reduzir o tempo entre consultas pois o movimento dentário pode estar aumentado. [16, 39]

Os medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados (ciclosporina A) provocam hiperplasia gengival severa, o que torna a higiene oral e o tratamento ortodôntico muito difíceis. Assim, o tratamento só deve iniciar-se após a remoção cirúrgica do tecido gengival em excesso, de forma a permitir o restabelecimento de uma boa higiene oral. No entanto, *brackets* ou outros dispositivos fixos devem ser mantidos o menor tempo possível, e a cimentação de bandas deve ser evitada. [4, 8, 15, 39]

II. Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes com interações clínicas mais importantes durante o tratamento ortodôntico são a fenitoína, o valproato e a gabapentina. [8]

A fenitoína é um anticonvulsivante de largo espectro de ação, muito utilizado no tratamento da epilepsia. Tem a capacidade de induzir a hiperplasia gengival por provocar o sobrecrecimento das fibras de colagénio das gengivas, incluindo da papila interdentária, tornando a higiene oral e a aplicação de dispositivos ortodônticos muito complicada. [4, 8, 12, 15]

O valproato é, também, um anticonvulsivante de largo espectro, que potencia a hemorragia gengival, assim, a hemorragia verifica-se ao mínimo trauma dificultando muito a prática ortodôntica. [4, 8, 15, 21]

A gabapentina, por outro lado, produz xerostomia, o que dificulta muito a manutenção de uma boa higiene oral durante o tratamento ortodôntico. [4, 8, 15]

Pacientes com doenças convulsivas, como por exemplo a epilepsia, não têm contraindicação para realizarem tratamento ortodôntico. No entanto, os ortodontistas devem estar atentos às dificuldades que poderão encontrar no uso de alguns dispositivos ortodônticos e para a dificuldade, por parte dos pacientes, em manter uma boa higiene oral. [15]

III. Corticosteróides

Os corticosteroides são um grupo de compostos derivados do colesterol, usados no tratamento da artrite, alergias, doenças sanguíneas, doenças renais, doenças do colagénio e neoplasias. [5, 11, 12]

Os corticosteroides inibem a absorção intestinal de cálcio, o que leva ao aumento dos níveis da hormona da paratiroide (PTH), inibindo a função osteoblástica, causando, assim, uma diminuição na formação óssea. Estes fármacos foram, ainda, associados ao aumento da reabsorção óssea. [4, 5, 12]

Os esteroides sintéticos são usados como anti-inflamatórios e imunossuppressores no tratamento de várias doenças crónicas. Estes fármacos inibem diretamente a ação da enzima fosfolipases A2 na degradação de fosfolípidos da membrana celular, inibindo, consequentemente, a formação de moléculas de ácido araquidónico e seus produtos (prostaglandinas e leucotrienos). [11]

Quando utilizados por longos períodos de tempo, os corticosteroides conduzem à perda óssea e podem, até, conduzir à osteoporose. [4, 8, 11, 30]

A terapia corticosteroide quando utilizada por um curto período de tempo, parece não interferir com o tratamento ortodôntico, mas nota-se uma diminuição na taxa de remodelação óssea. [30]

Quando os corticosteroides são utilizados de forma crónica, estes aumentam o ritmo do movimento ortodôntico, mas como existe dificuldade em formar novo osso, ocorre uma diminuição na estabilidade do movimento dentário e do tratamento ortodôntico em geral. [4, 5, 12, 30]

Fármacos que atrasam o tratamento ortodôntico

I. Analgésicos

a. Anti-inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos frequentemente utilizados em Medicina Dentária, principalmente no controlo da dor aguda, sendo também, algumas vezes, utilizados por alguns ortodontistas após a colocação de um aparelho ortodôntico para aliviar a dor provocada pelas forças mecânicas aplicadas aos dentes. [8, 10, 14, 21]

Estes fármacos são classificados como sendo analgésicos não-opioides, de ação periférica. Possuem efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, tendo como mecanismo de ação principal a inibição da síntese de prostaglandinas. [8, 13, 21]

Os AINEs interferem com a metabolização do ácido araquidónico (composto formado a partir dos fosfolípidos das membranas celulares por ação das fosfolipases), que pode ser metabolizado pelas cicloxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) com formação de prostaglandinas e leucotrienos, respetivamente. O mecanismo de ação principal dos AINEs é a inibição reversível das cicloxigenases (COX-1 e COX-2), impedindo a síntese de prostaglandinas, que desempenham um papel importante na resposta inflamatória. [13, 14, 21, 23, 24]

Os AINEs são utilizados no tratamento de várias patologias inflamatórias crónicas como, por exemplo, no tratamento da artrite reumatoide, da osteoartrose e gota, sendo prescritos em altas doses e por longos períodos de tempo. [3, 22, 23]

O uso crónico de AINEs tem como efeito colateral principal os efeitos a nível gastrointestinal, que se devem à inibição da COX-1 com a consequente inibição da síntese de prostaglandinas gastroprotetoras. Estes fármacos podem afetar o movimento dentário, através da inibição, ou pelo menos, diminuição da inflamação associada aos processos de reabsorção óssea. [8, 22, 23, 38]

Como citado anteriormente, os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, que são mediadores químicos muito importantes no movimento ortodôntico, uma vez que têm um papel significativo no mecanismo de reabsorção óssea, principalmente a PGE₁ e PGE₂. A utilização de AINEs tem mostrado uma significativa diminuição do número de osteoclastos, pois as

prostaglandinas estão envolvidas tanto direta como indiretamente na diferenciação destas células e no estímulo da sua atividade. [3, 10, 11, 13]

Os níveis de metaloproteinases de matriz (MMPs), principalmente MMP-2 e MMP-9, foram encontrados aumentados, juntamente com um aumento da atividade da collagenase, seguidos por uma diminuição na síntese de pró-colagénio, que é considerado essencial tanto na remodelação óssea como na remodelação do ligamento periodontal. Pensa-se que todo este processo é resultado da inibição da COX, que pode levar a alterações na remodelação vascular e extracelular por aumentar o potencial das células endoteliais em remodelar os componentes da matriz extracelular, o que pode provocar uma redução no ritmo de movimentação do dente. [4, 8, 12]

Os AINEs podem, assim, atrasar o movimento ortodôntico por inibirem ou reduzirem o processo inflamatório. [14, 15, 32, 40]

b. Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (aspirina) é o salicilado mais utilizado e pode ser considerado o fármaco-tipo do grupo dos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides. [21]

A aspirina atua por inibição irreversível da COX, que converte os ácidos gordos insaturados nas membranas das PGs. É muito utilizada no tratamento da dor do tipo somática, da dor associada a processos inflamatórios e como anticoagulante. [5, 21]

Existem casos clínicos que demonstram que pacientes com terapêuticas crônicas com aspirina, quando submetidos a tratamento ortodôntico, têm uma velocidade de movimentação ortodôntica muito baixa. Tal facto poderá ser explicado pelo fato da terapia com salicilatos diminuir a reabsorção óssea, devido à inibição da síntese de prostaglandinas, principalmente PGE₂, e afetar a diferenciação dos osteoclastos a partir dos seus precursores. [4, 5, 11, 20]

c. Inibidores seletivos da COX-2

Os inibidores seletivos da COX-2, ao inibirem seletivamente esta enzima impedem a produção de PGs que causam dor e tumefação. Estes fármacos têm menos efeitos na produção

das PGs com funções fisiológicas e, por isso, têm menor incidência de efeitos indesejáveis. [4, 19, 21]

No entanto, os inibidores seletivos da COX-2 não são muito utilizados devido ao risco cardiovascular que podem apresentar. Os novos inibidores seletivos da COX-2 apresentam menos efeitos gastrointestinais, no entanto continuam a apresentar efeitos adversos a nível renal e algumas complicações gastrointestinais menos graves, principalmente quando utilizados por um curto período de tempo. [4, 19, 21]

Estes fármacos não afetam a síntese de PGE₂, que é, como já referido, um mediador químico com muita importância na reabsorção óssea, como tal, sugere-se que estes fármacos possam ser utilizados durante o tratamento ortodôntico sem que estes afetem a evolução do mesmo, no entanto mais estudos são necessários para provar esta teoria. [4, 20]

d. Paracetamol

O paracetamol tem propriedades analgésicas e antipiréticas semelhantes às do ácido acetilsalicílico, mas não tem praticamente ação anti-inflamatória. É um inibidor fraco das cicloxigenases periféricas. [19, 21]

Diversos autores afirmam que o paracetamol deverá ser o fármaco de primeira escolha no alívio do desconforto provocado pelo uso de aparelho ortodôntico, uma vez que, além de eficaz, não interfere na quantidade nem na velocidade do movimento ortodôntico. [11, 14, 19, 32]

No caso de pacientes com patologia hepática ou com hipersensibilidade a algum dos componentes do paracetamol, onde o uso deste fármaco está contraindicado, poderá utilizar-se um inibidor seletivo da COX-2 como alternativa. [14]

II. Fluoretos

É um dos oligoelementos que afetam o metabolismo ósseo, estimulando o crescimento e a atividade dos osteoblastos, o que leva ao aumento da densidade mineral e da massa óssea. [4, 5, 12]

Devido à capacidade dos fluoretos de atuar no metabolismo ósseo, são utilizados no tratamento de doenças do mesmo, como por exemplo, a osteoporose. [4, 12, 21]

Quando utilizados sob a forma de fluoreto de sódio podem diminuir o número e inibir a atividade dos osteoclastos. [5]

O uso de fluoreto de sódio durante o tratamento ortodôntico, mesmo que para o tratamento de cáries ativas, pode atrasar o tratamento ortodôntico, isto porque o fluoreto de sódio reduz o número de osteoclastos ativos e inibem a atividade osteoclástica. [4, 12]

III. Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BPNs) e seus análogos são fármacos que interferem no metabolismo ósseo devido à sua grande afinidade com o fosfato de cálcio. Estes fármacos têm a capacidade de atuar sobre vários tipos de células, entre elas os osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células endoteliais. [4, 11, 33]

Os BPNs causam o aumento dos níveis de cálcio intracelular nas células da linhagem dos osteoclastos, reduzem a atividade osteoclástica, previnem a formação de osteoclastos a partir dos precursores hematopoiéticos e produzem o fator inibidor de osteoclastos. [4, 11, 21]

São incorporados na matriz óssea juntamente com os íons minerais e são reabsorvidos durante a remodelação natural do esqueleto. As moléculas de bifosfonatos são transportadas por transcitose pelos clastos induzindo eventos bioquímicos capazes de induzir a sua apoptose. Assim, as células são mortas por fragmentação estrutural sem derramamento enzimático ou molecular, o que induz inflamação. Havendo uma redução do índice de reabsorção óssea e da velocidade de remodelação óssea. [15, 31]

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea, sendo, por isso, utilizados no tratamento de doenças do metabolismo ósseo que envolvem a reabsorção óssea aumentada, no tratamento da hipercalcemia secundária, de metástases ósseas e da osteoporose pós-menopáusia, da Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e no tratamento de doenças ósseas em crianças (por exemplo, Osteogênese Imperfecta). [5, 11, 21, 32, 33]

Existem evidências de que os BPNs possam atrasar, ou mesmo inibir o tratamento ortodôntico. Pensa-se, ainda, que a aplicação tópica de BPNs possa ser útil nos dentes em que se faz ancoragem e retenção durante o tratamento e que podem diminuir a recidiva após conclusão do tratamento ortodôntico. [4, 5, 11, 33]

IV. Estrogénio

O estrogénio é uma hormona esteroide ovariana, sendo considerada a hormona mais importante envolvida no metabolismo ósseo feminino, controlando a remodelação óssea durante o período reprodutivo da mulher. Esta hormona inibe a produção de várias citocinas, nomeadamente a interleucina-1 e 6 (IL-1, IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que estão envolvidas na reabsorção óssea, por estimularem a formação e a atividade dos osteoclastos. [4, 5, 11]

Os estrogénios são utilizados como terapia de reposição em diversas deficiências hormonais, em contraceptivos, no tratamento da síndrome pós-menopausa e osteoporose. [12, 21]

Os osteoclastos têm recetores para os estrogénios, sendo que estes atuam como inibidores osteoclásticos. Existem estudos que mostram que os estrogénios diminuem a velocidade do movimento ortodôntico. [4, 5, 11, 12]

Os contraceptivos orais, quando tomados por longos períodos de tempo, podem diminuir a velocidade do movimento ortodôntico. Os androgénios também inibem a reabsorção óssea e alteram o crescimento do sistema muscular, podendo afetar a duração e os resultados do movimento ortodôntico. [4, 5, 11]

V. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona peptídica produzida pela tiroide em resposta à hipercalcemia, que atua nos rins e ossos. [5, 12, 21]

A calcitonina é utilizada na doença de Paget, no tratamento da hipercalcemia e na profilaxia e tratamento da osteoporose. [5, 12, 21]

Esta hormona provoca a diminuição dos níveis plasmáticos de cálcio e interfere com a bomba de cálcio da membrana osteocítica, de modo a favorecer a deposição de cálcio sob a forma de sais amorfos. A exposição prolongada a esta hormona provoca uma redução na formação de novos osteoclastos. [21]

A calcitonina é um inibidor osteoclástico, inibindo a reabsorção óssea e estimula a atividade dos osteoblastos, estimulando a neoformação óssea. [4, 5, 11, 12]

Espera-se, assim, que o uso de calcitonina durante o tratamento ortodôntico atrase o curso do mesmo. [4, 5]

VI. Vitamina D e os seus metabolitos

A vitamina D é uma hormona esteroide que tem recetores específicos em muitos órgãos e tecidos do corpo humano. É utilizada na prevenção do raquitismo nutricional e metabólico, distúrbios associados à redução da capacidade de ativar a vitamina D ou responder aos seus metabolitos, na prevenção e tratamento da osteoporose e, ainda, no tratamento da osteomalacia, da osteodistrofia renal associada à insuficiência renal crónica e hipoparatiroidismo idiopático ou pós-cirúrgico. [5, 12, 21, 34]

A Vitamina D e os seus metabolitos ativos (principalmente a vitamina D₃), juntamente com a hormona da paratiroide e a calcitonina, regulam os níveis de cálcio e fósforo no organismo, estimulando a absorção intestinal dos mesmos. [4, 5, 11, 12, 34]

Tem sido demonstrado que os osteoblastos, os precursores dos osteoclastos e os osteoclastos ativos possuem recetores para a Vitamina D. [4]

Estudos demonstram que a vitamina D e os seus metabolitos ativos têm a capacidade de inibir o movimento dentário provocado pelo tratamento ortodôntico, por aumentarem a densidade óssea. [5, 11, 12, 32, 34]

VII. Medicamentos anticancerígenos

Segundo Krishnan e Davidovitch^[8], estima-se que cerca de 900 jovens e adultos entre os 16 e os 44 anos sobreviveram a câncers infantis, fazendo parte, agora, da vasta população ortodôntica.^[8]

Não raras as vezes, observam-se, como efeitos adversos da quimioterapia e da radioterapia, distúrbios no desenvolvimento dentário e no crescimento e desenvolvimento geral do corpo.^[4, 8, 15]

Pacientes que tenham realizado quimioterapia com ciclosfosfamida são considerados um grupo de risco para o tratamento ortodôntico, pois estes medicamentos produzem danos nas células precursoras das células envolvidas na remodelação óssea, dificultando o movimento ortodôntico.^[4, 8]

Fármacos que aceleram o tratamento ortodôntico

I. Hormonas tiroideas

As hormonas tiroideas são utilizadas no tratamento do hipotireoidismo ou após tireoidectomia, como terapia de substituição hormonal.^[4, 5]

A administração de tiroxina parece aumentar a remodelação óssea, aumentando a reabsorção óssea e diminuindo a densidade do osso.^[4, 5, 35]

A administração de hormonas tiroideas em baixas concentrações pode levar ao aumento da produção de IL-1, citocina que estimula a reabsorção osteoclástica.^[4, 5]

Assim, as hormonas tiroideas aumentam a velocidade de movimentação ortodôntica.^[4, 5, 34]

Existem evidências de que a administração da hormona tiroxina, em baixas concentrações e por curto período de tempo, podem diminuir a reabsorção radicular provocada pelas forças mecânicas aplicadas aos dentes durante o tratamento ortodôntico.^[4, 5, 35]

II. Hormona da Paratiroide

A Hormona da Paratiroide regula a concentração iônica de cálcio no fluído extracelular e afeta a atividade metabólica dos osteoblastos, a transcrição de genes e multiplica a secreção de proteases. [4, 21, 34]

Os efeitos da PTH no tecido ósseo dividem-se em uma ação imediata e uma ação mais lenta. O efeito imediato resulta da ligação da PTH a recetores específicos nos osteoblastos e osteócitos com a consequente ativação da bomba de cálcio. O efeito mais lento deve-se à ativação do sistema osteoclástico, com um aumento da atividade funcional dos osteoclastos existentes e formação de novos osteoclastos. [21, 28]

Os osteoclastos não apresentam recetores para a PTH, por isso, o efeito desta hormona na reabsorção óssea parece ser mediado pelos osteoblastos. [21]

Estudos indicam que a aplicação local de PTH causa um aumento na velocidade do movimento ortodôntico. [11, 34]

III. Relaxina

A relaxina é uma hormona produzida por mamíferos do sexo feminino durante a gravidez, interferindo com a expressão génica de colagénio tipo I e II, inibe as contrações uterinas espontâneas e é libertada mesmo antes de a criança nascer para produzir o relaxamento das articulações e suas cápsulas pélvicas, dando – lhes a elasticidade necessária para o parto. [4, 9, 36, 37]

Devido ao aumento da elasticidade da pele, a relaxina pode ser usada no tratamento da esclerose sistémica. [36]

Em 2000, Nicozi^[4] e os seus colaboradores demonstraram que a relaxina pode ser utilizada como adjuvante do tratamento ortodôntico, pois quando usada durante ou após a movimentação dos dentes, esta irá promover o movimento dos dentes e a sua estabilidade, devido à indução da reorganização das fibras do ligamento periodontal, promove uma rápida remodelação do tecido gengival após extração e durante o fechamento desses espaços, e durante a expansão das arcadas em pacientes fora da idade de crescimento, pois reduz a tensão

provocada nos tecidos, principalmente na expansão do palato e depois de uma cirurgia ortognática e aumenta o movimento de dentes parcialmente anquilosados após luxação. [4, 9]

A relaxina pode, assim, acelerar o movimento ortodôntico. [37]

IV. Prostaglandinas e análogos

Como referido anteriormente, as prostaglandinas têm um papel muito importante no movimento ortodôntico, desempenhando um papel importante na inflamação e afetam o músculo liso, a agregação plaquetária, terminações nervosas periféricas e a hemóstase de cálcio. [34]

As prostaglandinas são sintetizadas pelas COX e estimulam a reabsorção óssea devido ao aumento do número e da atividade dos osteoclastos. [5, 27]

As prostaglandinas da série E e F estão implicadas na remodelação óssea, principalmente na reabsorção. Estimulam, assim, a reabsorção óssea e radicular e diminuem a síntese de colagénio. [4, 25-27]

As PGE regulam a produção do fator de ativação dos osteoclastos em linfócitos ativos, induzindo o aumento do número ou do tamanho dos osteoclastos e acelerando a ativação das enzimas lisossomais e da collagenase dos macrófagos ativos. [4, 8, 11, 25]

Uma baixa concentração de PGE1 e 2 parece melhorar o movimento ortodôntico, ao contrário, uma alta concentração que pode provocar reabsorção radicular. [4, 5]

Alguns estudos em que foi feita a injeção local de prostaglandinas, demonstraram que estas melhoram o processo de remodelação óssea e aumentam o seu ritmo, melhorando o tratamento ortodôntico. [4, 8, 26, 34]

A injeção local de prostaglandinas tem como efeito colateral principal provocar hiperalgesia, devido à libertação de substâncias nocivas para as terminações nervosas, como a histamina, bradicinina, serotonina, acetilcolina e substância P. [4, 8]

Segundo Shadayfat, estudos recentes revelam que a administração de PGs e tromboxano A2 aumenta o número de osteoclastos e a reabsorção óssea, durante o movimento ortodôntico. [15]

Conclusão

A velocidade do movimento ortodôntico depende da atividade de remodelação óssea, assim, todas os fatores que possam alterar a mesma interferem com o tratamento ortodôntico. Alterações sistêmicas, doenças do metabolismo ósseo, idade e uso de fármacos devem ser tidos em conta aquando do planeamento do tratamento ortodôntico.

Uma vez que os fármacos podem interferir de várias formas com o tratamento ortodôntico, esta possível interação deve ser do conhecimento do clínico. A tabela abaixo resume de forma esquemática os vários fármacos referenciados na literatura e o respetivo efeito no tratamento ortodôntico.

Tabela I: Influência dos fármacos no movimento ortodôntico	
Grupo farmacológico	Fármacos
Analgésicos	<i>AINEs</i>
	<i>Ácido acetilsalicílico</i>
	<i>Inibidores seletivos da Cox-2</i>
	<i>Paracetamol</i>
Hormonas	<i>Estrogénio</i>
	<i>Androgénio</i>
	<i>Hormonas tiroideas</i>
	<i>Calcitonina</i>
	<i>Relaxina</i>
Imunossuppressores	<i>Hormona da paratiroide</i>
Anticonvulsivantes	Glicocorticóides
	Ciclosporina A
	Fenitoína
	Valproato
	Gabapentina
Fluoretos	
Bifosfonatos	
Corticosteroides	
Prostaglandinas e análogos	
Vitamina D e seus metabolitos	
Medicamentos anticancerígenos	

Legenda:

- Aumenta a velocidade do movimento ortodôntico
- Dificulta o movimento ortodôntico
- Diminui a velocidade do movimento ortodôntico
- Não afeta o movimento ortodôntico

Tabela I: Influência dos fármacos no movimento ortodôntico (adaptado de Tyrovola/Spyropoulos) ^[8]

Bibliografia

1. Weinstein, S. and D.C. Haack, *Theoretical mechanics and practical orthodontics* Angle Orthod, 1959. 29: p. 177-181.
2. Júnior, K.F. and R.M. Faltin, *Glossário de termos da Ortodontia - Ortopedia Facial* 2004: Dynamics of Orthodontics.
3. Mendonça, A.R.T., N. Valli, and P.R. Oliveira, *Influência dos anti-inflamatórios na movimentação ortodôntica* Revista Brasileira de Odontologia 2010. 67 (1): p. 111-116.
4. Diravidamani, K., S.K. Sivalingam, and V. Agarwal, *Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review*. J Pharm Bioallied Sci, 2012. 4: p. 299-303.
5. Tyrovolas, J.B. and M.N. Spyropoulos, *Effects of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement* Quintessence International 2001. 32(5): p. 365- 371.
6. Ren, Y., J.C. Maltha, and A.M. Kuijpers-Jagtman, *Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A systematic literature review* Angle Orthod, 2003. 73: p. 86-92.
7. Silva, C.A., *O movimento dentário ortodôntico, Facies* 1ª ed. 2007: Centro de Estudos Harmonia Facial, Lda
8. Krishnan, V. and Z. Davidovitch, *The effect of drugs on orthodontic tooth movement* Orthodontics and Craniofacial Research, 2006. 9 p. 163-171.
9. Nicozisis, J.L., H.D. Nah-Cederquist, and O.C. Tuncay, *Relaxin affects the dentofacial sutural tissue* Clin. Orthod. Res, 2000. 3: p. 192-201.
10. Ferreira, F.A.C.-. *Biomecânica do movimento dental* 3ª edição ed. 1999: Artes Médicas
11. Ramos, L.V.T., L.Z. Furquim, and A. Consolaro, *A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica - Uma análise crítica da literatura* Revista DentalPress de Ortodontia e Ortopedia Facial 2005. 10 (1) p. 122-130.
12. Silva, G.F.d., M.H.F.d. Souza, and P.M.d.M. Pinheiro, *A influência dos fármacos na movimentação ortodôntica* Revista Científica do ITPAC, 2008. 1: p. 21- 26.
13. Karthi, M., et al., *NSAIDs in orthodontic tooth movement* J Pharm Bioallied Sci, 2012. 4: p. 304-306.
14. Stabile, A.C., et al., *Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation on rat*. Brain Research Bulletin, 2009. 79 p. 396-401.
15. Shdayfat, N.A., *Effects of drugs on periodontal tissue remodeling and clinical responses to orthodontic mechanotherapy* Pakistan Oral & Dental Journal 2011. 31(2): p. 379-383.

16. Santos, R.L.d., et al., *Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão da literatura* Revista Odontológica ciênc, 2009. 24(1): p. 86-91.
17. Pereira, P., *Alterações biológicas no ligamento periodontal durante o movimento ortodôntico* 2009, Universidade Fernando Pessoa
18. Janeway, et al., *Immunobiology*. 7^a ed. 2007.
19. Carlos, F.d., et al., *Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2006. 129 (3): p. 402-406.
20. Sari, E., H. Ölmez, and Ü. Gürton, *Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2004. 125(3): p. 310-315.
21. Fernandes, M.H.R., *Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária* 1^a ed. 2006: Medisa, Lda.
22. Rao, P.N.P. and E.E. Knaus, *Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond* Journal Pharmacy Pharmaceutical Sciences 2008. 11(2): p. 81s-110s.
23. Baigent, C. and C. Patrono, *Selective Cyclooxygenase 2 inhibitors, Aspirin, and Cardiovascular disease* Arthritis & Rheumatism 2003. 48(1): p. 12-20
24. Bennett, J.S., et al., *The use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): A science advisory from the American Heart Association* Circulation 2005. 111: p. 1713-1716.
25. Kehoe, M.J., et al., *The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E₂ synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement* The Angle Orthodontist 1996. 66 (5): p. 339-350.
26. Boekenoogen, D.I., et al., *The effects of exogenous prostaglandin E₂ on root resorption in rats* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 1996: p. 277-286.
27. Harris, M., *Odontogenic cyst growth and prostaglandin-induced bone resorption*. Annals of the Royal College of Surgeons of England 1978. 60: p. 85-91.
28. Gimenez, C.M.M., et al., *Principais alterações sistêmicas relacionadas com a movimentação dentária induzida* RGO, 2007. 55 (2): p. 191-195.
29. Ramalho, L.T.d.O. and L. Bozzo, *Biomecânica da movimentação ortodôntica - resposta inicial dos tecidos periodontais* Rev. Odont. UNESP 1990. 19: p. 1-11.
30. Kalia, S., B. Melsen, and C. Verna, *Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment* Orthodontics and Craniofacial Research, 2004. 7: p. 26-34.

31. Consolaro, A. and M.F.M.-O. Consolaro, *Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico* Revista Clínica de Ortodontia DentalPress, 2008. 7 (3): p. 104- 109.
32. Bartzela, T., J.C. Motschall, and J.C. Maltha, *Medication and tooth movement* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2009. 135: p. 16-26.
33. Chou, M.-Y., et al., *Modulation of murine bone marrow-derived CFU-F and CFU-OB by in vivobisphosphonate and fluoride treatments* Orthodontics and Craniofacial Research, 2009. 12(2): p. 141-147.
34. Mérida, I. *Movimiento Ortodôntico y sus factores modificantes, Revisión bibliográfica.* Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria, 2011.
35. Loberg, E.L. and C. Engström, *Thyroid administration to reduce root resorption* The Angle Orthodontist, 1994. 64 (5): p. 395-400.
36. Sherwood, O.D., *Relaxin's physiological roles and other diverse actions* Endocrine Reviews, 2004. 25(2): p. 205-234.
37. Liu, Z.J., et al., *Does human relaxin accelerate orthodontic tooth movement in rats* New York Academy of Sciences, 2005: p. 388-394.
38. Chey, W.D., et al., *Primary care physician perceptions of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin-associated toxicity: results of national survey* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006. 23: p. 655-668.
39. Santos, R.L.d., et al., *Immunosuppressants: Implications in Orthodontics* Dental Press Journal of Orthodontics 2012. 17(2): p. 55-61.
40. Kumaran, N.K., et al., *Effect of Diclofenac Sodium at low concentration level on the rate of orthodontic tooth movement in rat* Arrals and Essences of Dentistry, 2012. IV(1): p. 14- 20.

ANEXOS